



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

فرمولاسیون و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی سوسپانسیون امپرازول

توسط :

سید امیرعلی نعمت الهی ماهانی

استاد راهنما :

دکتر پیام خزائی

استاد مشاور:

دکتر مهدی رضایی فر

دکتر غلامرضا دهقان نوده

شماره پایان نامه: ۱۰۸۹

بهار ۱۳۹۸



**Kerman University of Medical Sciences**

**Faculty of Pharmacy**

**Pharm. D Thesis**

**Title:**

**Formulation and physicochemical evaluation of omeprazole suspension**

**By:**

**Seyed Amirali Nematollahi-Mahani**

**Supervisors:**

**Dr. Payam Khazaeli**

**Advisor:**

**Dr. Mahdi Rezaeifar**

**Dr. Gholamreza Dehghan-noudeh**

**SPRING 2019**

**THESIS NO : 1089**

### چکیده

مقدمه: امپرازول یکی از قدیمی ترین داروهای ضد اسید معده و اولین داروی معرفی شده با مکانسیم مهار ترشح اسید به درون معده با مهار برگشت ناپذیر پمپ پروتون می باشد. عمده ترین کاربرد این دارو، درمان علایم زخم معده و برگشت (رفلاکس) معدی مری می باشد. این دارو در بازار دارویی ایران به شکل کپسول ۲۰ میلی گرمی حاوی پلت با روکش انتریک عرضه می شود. علی رغم برخی مزایای سوسپانسیون‌ها نسبت به قرص‌ها و کپسول‌ها مانند بلع ساده تر برای سالمندان و کودکان و تنظیم دوز دقیق دارو، سوسپانسیون آماده مصرف امپرازول و یا سایر داروهای از این دسته در بازار دارویی در دسترس نمی باشد. از این رو مطالعه حاضر به بررسی امکان تهیه فرمولاسیون سوسپانسیون امپرازول می پردازد.

**روش کار:** پلت امپرازول با روکش روده ای (Enteric coated pellet) تهیه شد و مخلوط هایی از حامل‌های مائی شامل درصد های متفاوت آب، بافر و سورفاکتانت تهیه و ترپذیری پلت نسبت به حامل ها سنجیده شد. جهت انجام فلوکولاسیون مناسب، غلظت های متفاوت از  $AlCl_3$  به مخلوط حامل حاوی پلت امپرازول افزوده شد. سپس نسبت حجم رسوب (F) و درجه فلوکولاسیون ( $\beta$ ) رسوب اندازه گیری و محاسبه شد تا فلوکولانت مناسب شناسایی و انتخاب شود. در ادامه با افزودن درصد های وزنی/حجمی مختلف از سدیم کربوکسی متیل سلولز (Na-CMC) ویسکوزیته سوسپانسیون و سرعت رسوب در فرمولاسیون تنظیم شد.

با تعیین طول موج حداکثر جذب و رسم منحنی استاندارد، مقدار ماده موثره در فرمولاسیون با استفاده از معادله خط کالیبراسیون تعیین شد. جهت افزایش پایداری پلت در محیط، روکش های مضاعف مختلفی از جنس شلاک (Shellac) و یا پتاسیم سلولز استات فتالات (K-CAP) روی پلت ها کشیده شد. با اندازه گیری مدت زمان باز شدن آنها در حامل منتخب، جنس روکش مورد نظر انتخاب شد. روکش دهی چند لایه جهت اطمینان از افزایش پایداری شیمیایی پلت امپرازول انجام شد. خواص رئولوژیک سوسپانسیون با استفاده از رئومتر بروکفیلد اندازه گیری شد. در نهایت با اندازه گیری مقدار ماده موثره در نمونه های برداشته شده در فواصل زمانی معین از فرمولاسیون نهایی، پایداری شیمیایی امپرازول در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد محاسبه شد.

**نتایج:** به دلیل چگالی بالای پلت ها، ترپذیری آن ها به راحتی انجام پذیرفت. بررسی تاثیر سورفاکتانت ها بر این عمل نشانگر تاثیر بیشتر سورفاکتانت با ۸ HLB بر ترپذیری بود. جهت انجام فلوکولاسیون نیز استفاده از الکترولیت ها نشان دهنده تاثیر مثبت  $AlCl_3$  بر افزایش پارامتر های فلوکولاسیون بود؛ هر چند که افزایش و یا کاهش غلظت آن بر این پارامترها تاثیر ناچیزی داشت. استفاده از غلظت های مختلف پلی مر Na-CMC جهت بهبود قوام سوسپانسیون، حجم رسوب و زمان ته نشینی کاملاً موفقیت آمیز بود. غلظت ۴٪ Na-CMC علاوه بر پارامتر های فوق، روان پذیری مناسبی نیز فراهم کرد. منحنی استاندارد امپرازول رسم شد و خطی بودن متد اندازه گیری را نشان داد ( $R^2 = 0.9974$ ). روکش دهی روده ای مضاعف پلت ها با محلول ۶/۶۶٪ وزنی حجمی K-CAP، مقاومت شیمیایی آن ها در برابر شرایط اسیدی و تاریخ انقضای فرمولاسیون را به شکل چشمگیری افزایش داد. تعیین مقدار محتوای ماده موثره در سوسپانسیون نهایی نشانگر صحت بالای ساخت سوسپانسیون بود (۹۸/۸٪). بررسی خواص رئولوژیک سوسپانسیون نیز حاکی از رفتار غیر نیوتونی با برش نازک شونده سوسپانسیون بوده و رئوگرام سوسپانسیون تیکسوتروپی مناسبی را به نمایش گذاشت. با توجه به بررسی های فوق فرمولاسیون مناسب برای سوسپانسیون نهایی حاوی پلت باروکش روده ای مضاعف امپرازول با غلظت ۲ mg/ml (بر حسب ماده فعال دارویی)، بافر ۲ pH، غلظت ۴٪ وزنی حجمی Na-CMC،  $AlCl_3$  با غلظت ۱٪ وزنی حجمی و ۱٪ وزنی حجمی سورفاکتانت ساخته شده با ۸ HLB بود.

**بحث و نتیجه گیری:** مطالعه حاضر هرچند نتایج رضایت بخشی جهت تهیه سوسپانسیون آماده مصرف امپرازول مناسب برای عرضه در بازار دارویی فراهم نکرد، اطلاعات مفیدی جهت ساخت سوسپانسیون خشک امپرازول از نظر میزان پایداری نسبت به سایر سوسپانسیون های خشک موجود در بازار دارویی فراهم کرد. فرمولاسیون فوق به دلیل استفاده از پلت با روکش روده ای به جای پودر امپرازول و می تواند پایداری بیشتری در شرایط اسیدی معده داشته، در نتیجه فراهمی زیستی احتمالی کامل تری داشته باشد. مطالعات تکمیلی آینده راه را برای تهیه فرمولاسیون نهایی قابل عرضه در بازار، هموار خواهد کرد. استفاده از مواد متنوع تر جهت انجام روکش دهی پلت ها و به کار گیری دستگاه های پیشرفته و کاملاً استاندارد، می تواند خواص فیزیکی شیمیایی فرمولاسیون را بیش از پیش بهبود بخشد.

کلمات کلیدی: امپرازول، سوسپانسیون، زخم معده، روکش روده ای، اسپکتروفوتومتری، رئولوژی

## Abstract

**Introduction:** Omeprazole is one of the oldest anti-acid drugs and the very first proton pump inhibitor drug introduced in the medicine market, which inhibits proton pumps in the stomach irreversibly. The main use of omeprazole is treatment and symptom management in peptic ulcer and gastroesophageal reflux. Omeprazole is available in Iran medicine market as 20 mg capsules containing enteric coated pellets. Although suspensions have some advantages over tablets and capsules such as easier consumption in pediatric and geriatric population and far more precise dose delivery, ready to use suspensions of omeprazole or other PPIs do not exist in the drug market. The goal of this study, therefore, was to set a stable ready to use omeprazole suspension formula.

**Method:** Enteric coated omeprazole pellet was obtained and aqueous medium mixtures consisting of different fractions of water, buffer and surfactants were made in order to assess the wetting properties of the pellets. To provide the pellets with proper flocculation, different concentrations of  $AlCl_3$  were added to medium mixtures containing omeprazole pellets. Then, sedimentation volume (F) and degree of flocculation ( $\beta$ ) of sediment were measured and calculated to identify and to choose the suitable flocculant. Thereafter, different W/V proportions of sodium carboxy methyl cellulose were applied to the mixture to obtain the appropriate viscosity and sedimentation time.

After determination of omeprazole highest absorbance wavelength ( $\lambda_{max}$ ) and plotting the standard curve, active ingredient amount was determined using the line equation obtained from the standard curve. To improve the pellet stability, additional coats including Shellac and potassium cellulose acetate phthalate (K-CAP) were applied on the surface of pellets. The kind of additional coat was chosen by comparison of the opening time for pellets in selected medium. Multiplex coating was carried out in order to assure higher stability of omeprazole pellets. The rheological properties of the suspension were thereafter determined using a Brookfield rheometer. At the end, stability determination was carried out by measuring the remaining active ingredient of alternate samples of the final product in specified times at 25°C.

**Results:** Omeprazole pellets were easily wetted due to their high density. The effect of HLB 8 surfactant showed higher impact on wetting properties in comparison with other used surfactants. Use of  $AlCl_3$  as an excipient electrolyte in order to flocculate the dry fraction showed positive effect on flocculation parameters; however, different  $AlCl_3$  concentrations made no measurable

difference in the flocculation parameters. Use of different concentrations of Na-CMC polymer to improve viscosity, sedimentation time and volume was quite successful. A concentration of 4% w/v of Na-CMC not only provided suitable above-mentioned parameters but also offered convenient fluidity for the formulation. The standard curve of omeprazole was plotted and showed very good linearity ( $R^2 = 0.9974$ ). Additional enteric coating of the pellets with 6.66% w/v K-CAP increased their chemical resistance against acidic condition and improved expiration time of the formulation considerably. The determination of omeprazole in final suspension showed significant accuracy (98.78%). Rheological examinations manifested shear thinning non-newtonian behavior of the suspension and the rheogram showed sufficient thixotropic properties. All determinations and experiments done to this point lead to a suspension formulation consisting of multiple enteric coated omeprazole pellets 2 mg/ml (based on active ingredient) in a medium of USP buffer pH 2, Na-CMC 4% w/v, 1% w/v  $AlCl_3$ , 1% w/v HLB 8 surfactant.

**Conclusion:** Although the present study did not provide reliable results for formulation of a ready to use suspension suitable for market distribution, appropriate data were obtained to provide a powder for suspension formulation with improved stability properties compared to existing formulations. This formulation has increased assumed bioavailability due to use of enteric coated pellets instead of pure powder resulting in longer acidic resistance. Further studies will provide a marketable formulation of omeprazole powder for suspension. Using a richer variety of coating materials and advanced, standard apparatus may even better improve the physicochemical properties of formulation.

**Keywords:** Omeprazole, Suspension, Peptic Ulcer, Enteric Coat, Spectrophotometry, Rheology



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای سید امیر علی نعمت الهی ماهانی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۰ به شماره: ۱۰۸۹  
تحت عنوان:

"فرمولاسیون و بررسی خواص فیزیولوژیکی اسپانسیون امپرازول"

استاد راهنما:

۱- دکتر پیام خزانلی

استاد مشاور:

۱- دکتر مهدی رضایی فر

۲- دکتر غلامرضا دهقان

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر مهدی انصاری

۲- دکتر عباس پرداختی

۳- دکتر مصطفی پورنامداری

در تاریخ ۹۸/۰۳/۲۱ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹/۶۸ .....  
(با حروف) در روز ۲۱/۰۳/۹۸ به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورسجاعتی  
رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمود رضا حیدری  
رئیس دانشکده

